XV[e] CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE

LISBONNE (19-26 AVRIL 1906)

LA QUESTION DU CANCER

SECTION 3. — THÈME 1

Quelle preuve scientifique a-t-on aujourd'hui de la nature parasitaire des néoplasies et spécialement du cancer.

M. Doyen. — Le cancer, qu'il s'agisse de tumeurs épithéliales ou sarcomateuses et tous les néoplasmes, quel que soit leur variété histologique, sont de nature parasitaire. L'agent pathogène est le micrococcus néoformans, que j'ai décrit en 1901. Le microbe du cancer peut être obtenu à l'état de pureté de toutes les tumeurs aseptiques à développement rapide et particulièrement des ganglions néoplasiques de formation récente. Je l'ai cultivé trois fois avec succès en ensemençant des tumeurs de la mamelle et un ganglion sarcomateux chez la chienne.

Les fragments de tumeurs et de ganglions, prélevés avec une asepsie rigoureuse, doivent être ensemencés dans des tubes contenant une très petite quantité de bouillon de mamelle de vache, additionné de 0,5 0/0 de chlorure de sodium et de 1,2 0/0 de peptone Chapoteaut. Le développement du micrococcus néoformans se fait mieux lorsque le fragment néoplasique baigne dans le bouillon, sans être entièrement recouvert.

Le bouillon se trouble parfois en dix-huit ou vingt-quatre heures, parfois au bout de deux, trois, quatre ou cinq jours seulement. On observe surtout, au début de la culture, des microbes isolés, des diplocoques, des triades et des tétrades, plus tard de nombreuses chaînettes de 5 à 9 éléments et qui tendent à se bifurquer en Y. Les éléments du micrococcus néoformans sont de diamètre très

irégulier, leur diamètre moyen est de 0,5 μ; les plus petits ont 0,2 μ, les plus gros 2 μ.

Dans les tumeurs et le suc cancéreux frais, il n'existe qu'un très petit nombre de microcoques se colorant par la méthode de Gram. On obtient de bonnes préparations avec l'Azur II Eosine et l'Azur II, dissous dans l'alcool méthylique et la glycérine suivant la formule de Giemsa. On colore les lamelles pendant vingt-quatre heures dans une solution de réactif de Giemsa (Grübler) à 10 0/0 dans l'eau ordinaire stérilisée, et l'on décolore à l'eau pure ou additionnée de quelques gouttes d'alcool méthylique. Le fond de la préparation reste bleu et le micrococcus néoformans présente une teinte rouge violacé qui le met en évidence. Ces préparations sont assez difficiles à bien réussir.

Dès que le microbe se développe dans le bouillon, il devient colorable par la méthode de Gram, pour perdre bientôt, au moins partiellement, la faculté de rester coloré après l'action de l'iode.

En effet, dans les vieilles cultures, colorées par le violet phéniqué et la méthode de Gram avec double coloration par la fuschine faible, un petit nombre de cellules seulement, parfois des moitiés de microcoques, se montrent colorés en violet, et la teinte rose prédomine.

Le micrococcus néoformans se différencie de toutes les espèces antérieurement décrites par sa morphologie, par les caractères de ses cultures sur gélose et sur gélatine, par ses propriétés pathogènes.

1° *Morphologie.* — Les jeunes cultures, qui ne contiennent guère que des diplocoques à grains inégaux, sont caractéristiques pour un œil exercé.

Au bout de deux à trois jours on observe les formes en Y et des chaînettes de 5 à 9 éléments, rarement davantage. Le diamètre moyen des cellules est de 0,5 μ et peut varier de 0,2 μ à 2 μ et même davantage.

2° *Caractère des cultures sur Gélose et sur Gélatine.* — La culture sur bouillon, transplantée sur gélose ordinaire, se développe sous l'aspect d'une couche d'un blanc grisâtre, luisante, très mince et fluorescente à la lumière, par transparence. Au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, on constate que la culture adhère à la gélose et s'attache à l'aiguille de platine en filaments visqueux. La culture devient presque transparente en vieillissant. Sur gélatine, en piqûre, la liquéfaction commence vers le quatrième jour et atteint rarement la totalité du milieu.

3° *Propriétés pathogènes.* — Le micrococcus néoformans présente cette particularité qu'il est un parasite intra-cellulaire. Injecté dans le testicule du cobaye, il pénètre dans le protoplasme des épithéliums, qui jouent à son égard le rôle de phagocytes.

Les testicules en expérience doivent être enlevés le troisième, le quatrième et le cinquième jour et colorés par le carmin et la méthode de Gram, après fixation au sublimé acide.

Les lésions les plus caractéristiques s'obtiennent chez la souris blanche et le rat blanc. Voici la technique des inoculations :

On devra cultiver une certaine quantité de fragments de tumeurs et de ganglions, 15 ou 20. Au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, toutes ces cultures sont transplantées sur gélose inclinée pour voir s'il n'y a pas de contamination par le staphylocoque doré et si elles sont filantes au contact de l'aiguille de platine. On peut ensemencer, au bout de vingt-quatre heures, avec les cultures sur gélose, autant de tubes de gélatine. Les tubes de bouillon demeurés stériles seront ensemencés de nouveau, le lendemain et le surlendemain, sur gélose. Le

cinquième ou le sixième jour, tous les tubes originaux correspondant aux numéros d'ordre des tubes de gélose *vérifiés purs* sont vidés dans un verre stérilisé, les fragments de tissus, *dont les cellules sont mortes*, sont coupés en petits morceaux et pilés dans un mortier et le tout est passé dans un fin tamis métallique. On y ajoute les cultures correspondantes sur gélose, délayées dans des cultures de vingt-quatre heures sur bouillon de mamelle de vache. On injectera de cette émulsion 1/4 de centimètre cube dans le péritoine de la souris blanche, 3 centimètres cubes environ dans le péritoine du rat blanc. Il est facile de faire ces manipulations en vases stérilisés avec une asepsie rigoureuse.

Il faut avoir pour chaque inoculation 25 à 30 souris et autant de rats. On peut inoculer certaines séries avec des cultures de cancer de l'ovaire, par exemple, d'autres séries avec des cultures de sarcome ou d'ostéosarcome encéphaloïde. On peut aussi mélanger à l'émulsion de microbes très jeunes des cultures sur gélose de microbes recueillis plus anciennement et remontant à 15 ou à 20 jours, par exemple.

Les cultures trop anciennes paraissent perdre une partie de leur virulence.

Les inoculations sous-cutanées sont moins actives et peuvent être faites notamment chez le chien, dans la mamelle. Il est facile d'inoculer simultanément des chiennes de moyenne taille dans le péritoine et dans les mamelles, en faisant précéder l'inoculation, chez quelques animaux, d'une injection d'un mélange stérilisé de vaseline et de paraffine fusible à 40°, comme agent irritant.

Je ne m'attarderai pas à la description de deux lipomes sous-cutanés développés en deux mois chez une chienne, de deux cas de lipome arborescent du péritoine avec lipomatose viscérale généralisée survenus en un mois et en deux mois et demi chez deux souris femelles, ni de quelques autres résultats isolés.

Les lésions les plus démonstratives s'observent en série chez le rat blanc. Une des difficultés de ces expériences est d'éviter chez ces animaux, qui sont très malpropres, les infections secondaires et surtout celle par le staphylocoque doré, qui abonde chez eux à la surface de la peau et dans les follicules pilo-sébacés. Aussi ai-je fait un certain nombre d'inoculations directes dans le péritoine, par une petite ouverture de la ligne blanche, après incision de la peau.

Il est rare que des lésions intéressantes s'observent avant la fin du deuxième mois. J'ai cependant obtenu, chez des animaux qui ont succombé le premier neuf jours, le deuxième et le troisième treize jours après l'inoculation, une lésion du foie caractérisée par une périhépatite intense, où les cellules conjonctives sont bourrées de micrococcus néoformans en voie de destruction phagocytaire, et par des foyers miliaires et nodulaires de cellules néoformées. Ces foyers miliaires détruisent le tissu hépatique et sont assez analogues à de petits nodules sarcomateux. Ces lésions hépatiques ont été observées également chez des rats morts au bout d'un temps plus long. Je n'insisterai cependant pas sur cette lésion miliaire du foie, parce qu'il est trop facile de la critiquer en la rejetant au rang des lésions purement inflammatoires.

Je laisserai de côté pour le même motif la formation, chez les mêmes animaux, de nodules analogues aux nodules hépatiques ci-dessus décrits, dans les poumons et dans les ganglions lymphatiques.

Ces lésions, en effet, ne sont pas assez caractéristiques pour permettre d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'un processus inflammatoire.

Les lésions les plus intéressantes s'observent dans le poumon, de deux à quatre mois après l'inoculation. Les animaux en expérience doivent être surveillés plusieurs fois par jour, afin de les tuer au moment où ils sont près de

mourir. En effet, les pièces recueillies plusieurs heures après la mort sont beaucoup moins démonstratives à l'examen microscopique.

Ces lésions présentent deux types bien distincts :

1° Une infiltration partielle du poumon par des noyaux qui présentent tous les caractères du cartilage hyalin ;

2° Une sorte d'hépatitation d'un gris rosé, et qui affecte le plus souvent les lobes inférieurs.

Nous laisserons de côté les cas où les poumons sont partiellement transformés en alvéoles caséeux, ces cas se rapportant à des infections secondaires accidentelles.

1° Enchondromes miliaires des poumons.

Cette lésion, dont j'ai conservé, par la méthode de Kaiserling, un des plus curieux spécimens, est parfois limitée à une petite portion du bord du lobe inférieur. Le plus souvent on observe à la fois une transformation cartilagineuse du bord d'un ou de plusieurs lobes et des noyaux cartilagineux miliaires, du volume d'un grain de millet, disséminés à la surface des poumons. Ces noyaux cartilagineux sont d'un blanc bleuâtre à la lumière réfléchie et d'une teinte opaline si on les examine par transparence.

Les coupes microscopiques montrent que ces transformations cartilagineuses sont précédées par une infiltration de cellules rondes dans les espaces conjonctifs du poumon ; la substance hyaline se produit au niveau de ces foyers d'apparence inflammatoire, et remplit de proche en proche les alvéoles et les bronchioles voisins. Le tissu propre du poumon et le squelette des alvéoles disparaissent petit à petit et, dans les points où la transformation cartilagineuse est très avancée, on ne trouve plus aucune trace de fibres élastiques.

Ces lésions étant sans exception de formation toute récente, on n'y observe qu'un petit nombre de capsules cartilagineuses. On sait d'ailleurs que les capsules cartilagineuses n'existent pas dans le cartilage embryonnaire ou de nouvelle formation.

Au voisinage de ces noyaux cartilagineux s'observent des néoformations épithéliales qui paraissent provenir de bronchioles dilatées, bien qu'on les rencontre jusqu'au voisinage de la plèvre. Ces néoformations épithéliales présentent la forme d'alvéoles irréguliers, tapissés de cellules cylindriques ou cubiques et dans le calibre desquelles pénètre en certains points la substance cartilagineuse, qui s'y infiltre à la manière d'un exsudat colloïde, susceptible de s'organiser et d'aboutir à la disparition des derniers vestiges de la structure du poumon. Ces lésions épithéliales sont tellement accentuées que certaines pièces peuvent être considérées comme des chondro-épithéliomes.

2° Néoformations épithéliales.

Les néoformations épithéliales, comme nous venons de le signaler, coexistent toujours avec les néoformations cartilagineuses, mais on les observe fréquemment seules. Certains lobes pulmonaires atteints de cette hépatitation gris-rosé que j'ai signalée plus haut, sont parsemés de grandes cavités irrégulières, tapissées d'une seule couche d'épithélium cylindrique et entre lesquelles les alvéoles pulmonaires sont affaissés et comprimés. Ces alvéoles épithéliaux néoformés à revêtement cylindrique sont identiques à ceux qu'on observe dans certains cancers cylindriques chez l'homme.

Certains lobes pulmonaires ainsi altérés sont envahis par les alvéoles épithé-

liaux néoformés jusqu'au voisinage de la plèvre. Ces néoformations épithéliales prennent naissance sans exception, au centre de petits amas de cellules rondes, analogues à celles qui président, dans les cas d'enchondrome dejà inscrits, à la formation de la substance hyaline.

Sur d'autres pièces, le revêtement épithélial cubique s'est transformé en un épithélium pavimenteux stratifié, et les cellules épithéliales, en voie de prolifération active, se sont multipliées soit entre l'épithélium d'une bronche dilatée et le muscle de Reisessen, soit, après avoir perforé et détruit cette couche musculeuse, dans l'espace conjonctif péribronchique. Ces nodules péribronchiques infiltrés d'alvéoles épithéliaux néoformés peuvent acquérir un volume tel, que les alvéoles pulmonaires, affaissés et comprimés, se trouvent rejetés à leur périphérie et ne présentent plus qu'une cavité virtuelle. Il est facile de suivre, sur les coupes microscopiques, le processus de ces lésions épithéliales et de constater qu'il s'agit bien de véritables néoformations épithéliales.

On observe donc deux types de lésions épithéliales, le plus souvent juxtaposés : de grands alvéoles à revêtement cylindrique, et de petits alvéoles bourrés d'épithéliums cubiques.

3° Métastases ganglionnaires.

Les ganglions lymphatiques du thorax sont généralement hypertrophiés. On y constate, dans un certain nombre de cas, la présence de petits foyers, parfois confluents, de cellules identiques aux cellules des néoformations épithéliales péribronchiques décrites ci-dessus, et qui paraissent être des métastases épithéliales, infiltrant et dissociant les follicules lymphatiques ou la substance médullaire.

PROPORTION DES INOCULATIONS POSITIVES

Des néoformations épithéliales ou cartilagineuses ont été observées, dans quatre séries d'inoculations, aux dates des 16 mars, 25 mai, 1er juillet et 25 octobre 1905, sur plus de 50 % des rats blancs ayant survécu plus de deux mois à l'inoculation.

Les néoformations cartilagineuses ont été observées à un degré plus ou moins accentué, sur onze animaux, tandis que les néoformations épithéliales existaient dans tous les cas d'inoculation positive ; les néoformations cartilagineuses se sont ainsi surajoutées dans onze cas aux néoformations épithéliales.

Le micrococcus néoformans n'est donc pas seulement une espèce microbienne nouvelle bien caractérisée :

1° par sa présence constante dans les tumeurs spontanées et à évolution rapide ;

2° par son mode de développement sur divers milieux de culture;

3° par sa morphologie;

4° par sa propriété d'être un parasite intra-cellulaire.

Son inoculation aux animaux, notamment à la souris blanche et au rat blanc, démontre :

5° que ce microbe est doué de propriétés pathogènes indiscutables et que son inoculation provoque chez un grand nombre des animaux en expérience des néoformations de type conjonctif (chondromes) ou de type épithélial, identiques à certaines lésions néoplasiques spontanées de l'homme et des animaux.

Ces expériences demandent une grande persévérance et exigent une technique très soignée. Les résultats que je viens de signaler sont le fruit de cinq années

d'expériences ininterrompues. Les collègues qui voudront les répéter devront donc multiplier les cultures et les inoculations, afin d'avoir plus d'occasions de rencontrer des cultures très virulentes et douées de propriétés pathogènes accentuées.

Les organes des petits animaux doivent être recueillis aussitôt la mort et seront débités au microtome en coupes sériées et numérotées, de manière à ne laisser inaperçue aucune particularité digne d'intérêt.

ÉTIOLOGIE DES NÉOPLASMES

La constatation dans les néoplasmes les plus variés, du type conjonctif ou du type épithélial, d'un parasite constant, suffirait à elle seule pour établir entre les tumeurs et ce parasite une relation étiologique probable.

Nous venons de voir que les expériences sur les animaux, notamment sur le rat blanc, ont donné des résultats positifs et suffisants pour établir et pour caractériser le rôle pathogène du micrococcus néoformans, aussi bien pour les néoplasmes de type conjonctif (lipomes, enchondromes) que pour les néoplasmes épithéliaux (cancers alvéolaires et cylindriques).

Le processus qui préside au développement des tumeurs est très simple : le microbe pathogène est très répandu dans la nature; il peut se développer aussi bien à la surface de la peau et des muqueuses, dans la cavité buccale et dans le tube digestif.

La porte d'entrée est, le plus souvent, une fissure de la peau ou d'une muqueuse, une érosion provoquée par une dent cariée, un ancien ulcère de l'estomac, le trajet d'une fistule. Le micrococcus néoformans peut également pénétrer par le canal excréteur jusque dans les acini de la mamelle, du pancréas.

A côté de l'infection directe, qui est le plus souvent en cause pour les cancers épithéliaux, l'infection par la voie vasculaire ou embolique produit à son tour la presque totalité des tumeurs d'origine mésodermique et certains cancers épithéliaux, par exemple les cancers du corps thyroïde, du rein, de l'ovaire.

Le micrococcus néoformans, parasite intra-cellulaire, détermine la prolifération des cellules épithéliales ou mésodermiques, dans le protoplasma desquelles il s'est introduit et où il subit partiellement la destruction phagocytaire. Les cellules irritées prolifèrent et se multiplient en s'écartant plus ou moins de leur type original. Ce sont des amas de cellules néoformées qui, par leur tendance à s'accroître et à envahir les tissus voisins, constituent, suivant leur évolution plus ou moins envahissante et destructive, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.

Les tumeurs à marche lente et de caractère bénin demeurent le siège d'un microbisme latent et sont susceptibles de subir à la moindre occasion, notamment sous l'influence d'un traumatisme, la transformation maligne.

Un adémone du sein peut se développer, aussi bien qu'un ostéosarcome des membres, à la suite d'un choc violent, qui agit comme fixateur du processus pathologique, de la même manière que dans l'ostéomyélite des adolescents, par exemple. Dès que le processus néoplastique est installé, toutes les cellules parasitées sont susceptibles de concourir à la formation de la tumeur. C'est ainsi que dans la production des tumeurs épithéliales il y a toujours néoformation de tissu conjonctif, et que ce dernier peut même prédominer dans certaines métastases, où les épithéliums sont rares et comme étouffés par le tissu fibreux néoformé.

Les tumeurs mixtes et toutes les variétés d'infection à distance s'expliquent également par ce fait, que toute cellule parasitée est susceptible, en se déplaçant

dans le torrent lymphatique ou sanguin, d'aller proliférer au loin et de former une tumeur secondaire, de même que le développement du parasite hors de ces cellules peut infecter les cellules voisines, qui deviennent à leur tour le point de départ de lésions surajoutées aux premières.

C'est ainsi que j'ai observé, dans une glande sous-maxillaire, des métastases d'épithélioma à globes épidermiques provenant de la langue, tandis qu'à leur contact immédiat les acini s'étaient transformés en cancer cylindrique.

Le processus néoplastique n'est autre chose qu'une inflammation spéciale, où les cellules parasitées présentent la propriété de se multiplier à l'infini et d'envahir nos organes, soit de proche à proche, soit par des métastases, jusqu'à déterminer la mort. E. Doyen.

SECTION 4, THÈMES 6 et 6 A

Th. 6 : **Traitement du cancer.** — *Th. 6 a :* **Etat actuel de la question du cancer.**

M. Doyen. — Le cancer et tous les néoplasmes en général sont produits par l'action sur les cellules épithéliales ou mésodermiques d'un parasite spécial, le micrococcus néoformans.

L'étiologie des néoplasmes et l'action pathogène du micrococcus néoformans ont été étudiées à la section 3 (Thème 1).

Nous n'avons donc à aborder ici que la thérapeutique du cancer.

Je traite le cancer depuis un peu plus de cinq ans (février 1901) par l'action progressive de vaccins préparés avec des cultures sélectionnées de micrococcus néoformans.

Ce microbe est cultivé de préférence sur bouillon glycériné à 4 0/0. Les ballons restent un an à l'étuve à 37° et sont ensuite conservés pendant un temps égal à une température de 18 à 20°. Les cultures vivantes sont atténuées par l'addition de chlorydrate de quinine de 1 0/0 à 3 0/0, d'acide cacodylique et d'acide méthylarsenique à 1 0/0 ou d'une toxine pyocyanique très active, provenant d'un bacille isolé d'un cas de cancer ulcéré.

Il est nécessaire d'employer deux vaccins, un vaccin *faible*, qui est filtré et ne contient pas d'éléments figurés, et un vaccin *fort*, qui doit être injecté trouble et contenant en suspension des cellules mortes de micrococcus néoformans. Ces vaccins sont stériles et ne contiennent aucun germe susceptible de se reproduire.

Les essais de sérothérapie avec le sérum de chevaux immunisés donnent des résultats moins satisfaisants que la vaccination progressive.

Le traitement du cancer par les injections de vaccins préparés avec les cultures sélectionnées de micrococcus néoformans ne doit être employé que chez des malades doués d'une résistance vitale suffisante, et aussi près que possible du début de l'affection.

En effet, le degré d'immunisation suffisant ne peut être obtenu que progressivement, au bout d'un temps très long, et il est indispensable que le malade puisse réagir favorablement après chaque injection, de manière à augmenter petit à petit son coefficient de défense vis-à-vis du microbe pathogène.

Il est donc inutile de chercher à traiter par cette méthode des cas très avancés et en voie de généralisation ganglionnaire ou viscérale.

Les injections ont une action générale et se font dans les muscles de la région fessière.

Le point délicat est de doser et d'espacer ces injections d'après la résistance vitale de chaque malade.

La mesure du pouvoir opsonique du sérum sanguin, par la méthode de Wright et de Jacobs, donne à cet égard des résultats satisfaisants.

Voici comment doit être fait cet examen :

Quatre ou cinq grammes de sang, extraits de la veine d'un sujet jeune et sain avec une seringue aseptique, sont mélangés à un volume double d'une solution aqueuse stérilisée contenant 0,8 0/0 de chlorure de sodium et 1 0/0 de citrate de soude ; ce dernier sel empêche la coagulation du sang. On agite vivement et on répartit en tubes de cinq millimètres de diamètre, qui sont centrifugés cinq ou six minutes.

On aspire avec une pipette compte-gouttes le liquide qui surnage et on le remplace par du sérum artificiel usuel (0,8 0/0 de chlorure de sodium). On centrifuge de nouveau et on aspire le liquide clair.

Les leucocytes, plus légers que les globules rouges, se sont accumulés dans le dixième supérieur de la masse sanguine. On aspire avec une pipette le dixième supérieur de chaque tube, et on réunit le tout dans un ou deux nouveaux tubes. On agite, on centrifuge de nouveau et on aspire la partie supérieure de cette émulsion de leucocytes et de globules rouges pour la recueillir dans un tube à essai large et court.

On prépare alors dans du sérum artificiel usuel (0,8 0/0 de chlorure de sodium), une émulsion d'une culture de micrococcus néoformans de vingt-quatre heures sur gélose inclinée. La culture en surface d'un tube de gélose inclinée doit être diluée dans 3 ou 4 centimètres cubes de sérum artificiel. On secoue violemment, pour bien dissocier les cellules microbiennes juxtaposées.

Un assistant a recueilli à l'avance, dans des petits tubes de verre de 3 millimètres de diamètre environ, après piqûre au voisinage d'un ongle, cinq à six gouttes de sang de trois ou quatre sujets sains et des malades à examiner. On centrifuge cinq minutes, pour séparer le sérum du caillot.

Supposons dix échantillons de sérum marqués 1 à 10 ; un aide a préparé à l'avance dix ou douze tubes-pipette capillaires, dont l'extrémité effilée a été brisée et porte à 2 centimètres un trait bleu au crayon gras.

Le premier tube est armé d'un embout de caoutchouc pour compte-gouttes et saisi de la main droite.

On aspire jusqu'au trait bleu et successivement :

1° le sang contenant les leucocytes ;

2° après avoir laissé pénétrer une petite bulle d'air, le sérum du tube n° 1 ;

3° après avoir laissé pénétrer une seconde bulle d'air, le même volume de l'émulsion de micrococcus néoformans.

Le contenu du tube capillaire est évacué, en pressant l'embout de caoutchouc, dans un verre de montre propre, et agité de manière à mêler les trois liquides, puis aspiré de nouveau dans le même tube capillaire.

On laisse pénétrer une longue bulle d'air, on soude l'extrémité à la lampe, on enlève la pompe de caoutchouc, on inscrit sur ce tube le numéro 1 et on le porte à l'étuve à 38°.

On répète la même manœuvre, successivement, sur les neuf autres échantillons de sérum, qui sont mélangés successivement avec la même quantité de sang chargé de leucocytes et de culture de micrococcus néoformans.

Avec un aide exercé, on prépare un tube capillaire par minute, soit les dix tubes en dix minutes.

Au bout de dix minutes de séjour à l'étuve, l'aide sort le premier tube. On

brise l'extrémité effilée et on vide, en pressant sur la pompe de caoutchouc adaptée de nouveau à la grosse extrémité du tube-pipette, son contenu sur une lame de verre lavée à l'éther et très propre.

On étend rapidement le liquide en couche mince avec une lame rodée.

On sèche en agitant vivement à l'air, et on passe à l'alcool-éther (parties égales d'alcool absolu et d'éther rectifié).

Il faut une minute pour chaque lame de verre, soit vingt minutes pour dix examens de sang, à la condition expresse que le sérum, l'émulsion de leucocytes, l'émulsion de microbes, les tubes-pipette et les lames de verre aient été préparés à l'avance.

On colore ensuite chaque lame en la plongeant trente secondes dans la solution de Giemsa :

Azur II Eosine....................	3 gr.
Azur II............................	80 centigr.
Alcool méthylique................	250 gr.
Glycérine pure	250 —

On lave à l'eau courante pendant quinze secondes et on sèche par un courant d'air.

Les leucocytes sont le plus souvent groupés sur les bords de la couche de sang étalée : on compte, avec un objectif à immersion, les microcoques contenus dans 40 leucocytes et on additionne ces chiffres. On fait de même pour chaque préparation. On fait alors la moyenne des totaux obtenus pour les 3 ou 4 échantillons de sérum normal et ce chiffre sert de moyenne pour calculer le pourcentage correspondant à chaque sérum pathologique. Supposons que ce chiffre moyen pour 4 sérums de sujets sains soit de 588, et le total, pour 40 leucocytes du sérum n° 8, de 441, on aura l'équation : $\frac{441}{588} = 0,75$.

J'examine ainsi, deux fois par semaine environ, 30 à 40 échantillons de sérum. Les pourcentages sont inscrits sur une table, avec les dates de chaque examen. La comparaison des chiffres est très instructive. Voici quelques exemples :

Obs. I. — Mme G..., cinquante ans. Tumeur du sein du volume d'une orange. Non opérée. Malade traitée à partir du 3 février 1906.

Du 3 au 14 février : injections de 2 c. c., 5 chaque jour. 4 vaccins faibles, 1 fort, 5 faibles, 1 fort.

Le 6 février : *0.84*, le 13 *0,67*, le 15 *0,54*.

Du 15 au 20 février : cessation des injections de vaccin. 5 injections 1 c. c. de sérum végétal antistaphylococcique.

Le 20 : *0,44*.

Le 2 février : 1 injection de vaccin fort, 5 centimètres cubes.

Le 13 : 1,16.

Le titre opsonique du sérum de cette méthode a donc baissé jusqu'à 0,54 pendant un traitement très actif. Interruption du traitement. Injections de sérum antistaphylococcique. Le titre opsonique tombe à 0,44. Une injection de vaccin fort le fait remonter à 1,16.

Obs. II. — Mlle D..., quarante ans. Cancer du sein opéré en octobre 1903. Récidive en cuirasse avec généralisation cutanée. Malade traitée à partir du 18 février 1905. Interruption du traitement pendant plusieurs mois.

Reprise du traitement le 13 janvier 1906.

31 janvier et 2 février : 2 vaccins faibles, 3 centimètres cubes.

Le 6 février : 0,98.

Le 6 février : 1 vaccin faible, 3 centimètres cubes.
Le 9 février : 1,07.
Le 10 et le 13 février : 2 vaccins forts, 2 centimètres cubes.
Le 20 février : 1,13.
Le 20 février : 1 vaccin faible, 3 centimètres cubes.
Le 23 février , 1,02.

Le traitement a été fait par de petites doses de vaccin, injectées à plusieurs jours d'intervalle.

Le titre opsonique du sérum s'est élevé de 0.98 à 1,13 pour tomber à 1,02 après une injection rapprochée de vaccin faible.

Obs. III — Mlle de C..., vingt et un ans. Néoplasme de la face consécutif à des injections prothétiques de paraffine. Opération le 27 novembre 1905. Récidive. Deuxième opération le 29 décembre 1905. Nouvelle récidive. Traitement à partir du 25 janvier.

Du 25 janvier au 3 février : 5 vaccins faibles, 5 centimètres cubes.
Le 5 février : 1 vaccin fort, 5 centimètres cubes.
Le 7 : 0,72.
Le 9 et le 12 février : 2 vaccins faibles, 5 centimètres cubes.
Le 13 : 0 80.
Du 12 au 19 février : 2 vaccins faibles, 1 vaccin fort, 5 centimètres cubes.
Le 20 : 1,05.
Repos.
Le 23 : 1,22.

Chez cette personne, le titre opsonique s'est élevé progressivement pour remonter encore, pendant une période de repos consécutive à une injection de vaccin fort.

Obs. IV. — M. L... Cancer du colon ascendant inopérable. Entéro-anastomose le 13 février 1906. Traité à partir du 29 janvier 1906. Malade très affaibli.

Du 29 au 31 janvier : 2 vaccins faibles, 5 centimètres cubes.
Le 2 février : 0,63.
Le 2 février : 1 vaccin trouble, 5 centimètres cubes.
Le 10 février : 1 vaccin faible, 5 centimètres cubes.
Le 15 février : 70,6.
Le 16 et le 20 février : 2 vaccins faibles, 5 centimètres cubes.
Le 22 février : sérum antistaphylococcique, 5 centimètres cubes.
Le 23 : 0,78.

Chez ce malade, qui était très faible, le titre opsonique a augmenté avec un traitement modéré et après une injection antistaphylococcique.

Obs. V. — M. J..., quarante-six ans. Cancer du rectum opéré le 13 février. Traitement à partir du 26 janvier 1906.

Le 26 janvier et le 8 février : 2 vaccins faibles, 5 centimètres cubes.
Le 9 : 0,99.
Le 13 : 0,66.
Le 14 février : 1 vaccin faible, 5 centimètres cubes.
Le 15 : 0,52.
Le 16 février : 1 vaccin fort, 5 centimètres cubes.
Le 20 : 0,51.
Le 22 février : sérum antistaphylococcique, 5 centimètres cubes.

Le 23 : 0,94.

Le sérum antistaphylococcique a fait remonter ici le titre opsonique, abaissé sous l'influence du traitement et aussi de l'opération, qui était fort étendue.

Obs. VI. — M. H... Epithélioma du maxillaire supérieur. Traitement à partir du 29 janvier 1906. Opération le 30.

Du 29 janvier au 2 février : 1 vaccin faible et opération.

Le 2 février : 0,57.

Du 2 au 13 février : 2 vaccins clairs.

Le 13 février : 0.76.

Du 13 au 20 février : 1 vaccin clair, 1 vaccin trouble le 17.

Le 15 février : 0,85.

Le 22 février : sérum antistaphylococcique, 5 centimètres cubes.

Le 23 février : 0,92.

Chez ce malade, on constate qu'un traitement modéré a fait remonter à 0,92 le titre opsonique primitif, qui était de 0,57.

Ces observations sont très instructives et démontrent que la recherche du titre opsonique du sérum sanguin doit prendre place en clinique à côté des méthodes aujourd'hui si perfectionnées d'examen du sang.

La recherche du titre opsonique du sérum doit ainsi être pratiquée chez chaque malade sans exception, d'abord avant la première injection, puis après chaque injections et au moins une fois par semaine tant que le traitement demeure dans la période active. Si le chiffre obtenu vient à décroître sensiblement, les injections doivent être interrompues pendant huit ou quinze jours. Nous avons vu qu'une seule injection de sérum antistaphylococcique peut suffire à relever en vingt-quatre ou quarante-huit heures le titre opsonique du sérum chez un malade où plusieurs examens avaient donné des chiffres décroissants. Les injections de sérum antistaphylococcique sont particulièrement indiquées chez les malades opérés ou atteints de tumeurs ulcérées et infectées.

Si le traitement est approprié à la résistance vitale de chaque malade, il est rare qu'on n'en retire pas un bénéfice appréciable. Le point délicat est d'acquérir le doigté nécessaire et d'apprendre, comme je l'ai indiqué plus haut, à varier les doses et l'intervalle des injections, de manière à obtenir dans chaque cas tout l'effet *utile*.

Lorsque l'on n'a pas un laboratoire à sa disposition, il faut se contenter de suivre l'effet du traitement d'après l'aspect extérieur du malade et de la lésion, si elle est visible, et aussi d'après les sensations générales du sujet.

Un traitement bien réglé relève presque toujours en quelques semaines les forces du malade et lui donne un sentiment de vigueur qu'il n'avait plus. Si le patient se plaint de faiblesse et de lassitude, il faut rechercher si l'on n'a pas dépassé la dose convenable et interrompre les injections pendant une ou plusieurs semaines.

Une des difficultés de l'examen clinique du titre opsonique du sérum sanguin réside dans cette particularité, que l'examen doit être fait, au plus, six ou huit heures après que le sang a été recueilli. Le même sérum, éprouvé deux fois à vingt-quatre heures d'intervalle, peut donner la seconde fois un chiffre qui atteint à peine la moitié du chiffre de la veille. Cette particularité démontre que la substance qui, dans le sérum sanguin, excite l'action phagocytaire des leucocytes, s'altère très rapidement hors de l'organisme.

Nous sommes obligés d'en conclure : 1° que la vaccination antinéoplasique ne peut être faite qu'au hasard et tout à fait empiriquement en dehors des centres munis d'un laboratoire suffisamment installé;

2° que la direction du traitement doit être confiée à des médecins doués d'une grande expérience clinique et assez instruits en anatomie pathologique pour comprendre le processus de formation des néoplasmes et le mode d'action des vaccins.

Beaucoup de médecins s'imaginent, en effet, qu'on peut faire disparaître les masses cancéreuses aussi rapidement qu'une fausse membrane diphtérique, traitée par le sérum antidiphtérique.

J'ai reçu de nombreuses lettres ainsi conçues : « Je n'ai pas employé votre vaccin, parce que le malade est mort avant son arrivée. »

C'est ainsi qu'il y a vingt-cinq ans, on n'envoyait guère aux chirurgiens les cancers du pylore avant que les malades ne soient à leur dernière extrémité.

Le traitement du cancer par la vaccination antinéoplasique, tel que je le préconise, exigera donc, pour être propagé utilement, une éducation toute spéciale des médecins appelés à le diriger.

Il faut éliminer du traitement la masse encombrante des cas désespérés, qui ne peuvent donner ni résultats utiles, ni même le moindre enseignement pratique.

Il faut donc traiter, au début surtout, les seuls cas qui paraissent encore relativement favorables, pour n'aborder le traitement des malades cachectiques qu'après avoir acquis une expérience suffisante.

TECHNIQUE DE LA VACCINATION ANTINEOPLASIQUE

Les injections de cultures atténuées de micrococcus neoformans déterminent, dans un certain nombre de cas, l'arrêt ou la régression des néoplasmes.

L'immunisation ne peut être obtenue que progressivement et après un grand nombre d'injections.

Les injections se font profondément dans la fesse ; elles doivent être dosées et espacées d'après la résistance vitale de chaque malade, qui sera appréciée d'après l'examen du titre opsonique du sérum sanguin, suivant la méthode indiquée ci-dessus.

La présence de *cellules mortes du micrococcus neoformans* dans le liquide injecté augmente sensiblement son activité.

Chaque série d'injections comprend 10 tubes de 5 centimètres cubes, numérotés de 1 à 10. Les tubes limpides sont des cultures filtrées. Les tubes qui contiennent un sédiment doivent être secoués avant l'injection, afin de mettre en suspension dans le liquide les cellules mortes du micrococcus neoformans.

Les injections se font, au début du traitement, soit tous les deux ou trois jours, à la dose de 1 à 2 centimètres cubes, soit une fois seulement par semaine, à la dose de 2 à 5 centimètres cubes. On observe parfois une légère réaction fébrile ou bien un peu d'urticaire.

Les malades affaiblis doivent recevoir des doses faibles et très espacées.

On doit examiner deux jours après chaque injection, pour répéter cet examen deux ou trois jours après le premier, le titre opsonique du sérum sanguin, d'après la courbe duquel on règlera la dose et la date de l'injection suivante.

Dans les cas de néoplasme ulcéré, il est utile d'administrer à l'intérieur, chaque jour, 3 ou 4 cuillerées à soupe de staphylase, et de faire tous les huit jours ou tous les quinze jours une injection de sérum antistaphylococcique.

Nous diviserons les tumeurs, pour l'application de la vaccination anti-néoplasique, en cas **opérables** et en cas **inopérables**.

Ces derniers se subdivisent à leur tour en 4 catégories, suivant le degré d'extension du néoplasme.

TUMEURS OPÉRABLES

Aucune opération ne doit être tentée, dans les cas de néoplasme malin, avant la fin d'une première série de 5 ou 10 injections.

Certains néoplasmes au début se rétractent dès les 5 ou 10 premières injections et peuvent disparaître presque complètement après plusieurs mois de traitement.

Si l'opération est indiquée, les injections de vaccin sont recommencées deux ou trois jours après l'intervention, afin de prévenir et d'entraver autant que possible la récidive. On fera chaque semaine une injection de 2 à 5 centimètres cubes.

L'examen du sang doit être fait au moins deux fois par semaine pendant la période active du traitement.

Si le titre opsonique du sérum s'abaisse, on interrompra le traitement pendant huit jours, jusqu'à un nouvel examen du sang.

On jugera alors s'il faut reprendre les injections et à quelle dose.

Le traitement doit être continué pendant six mois au moins dans les cas favorables, plus longtemps dans les cas où la récidive paraît menaçante.

Les cas traités régulièrement paraissent beaucoup moins sujets à la récidive, qui est si fréquente, après les opérations en apparence les plus favorables, chez les malades non soumis à ce traitement.

CAS INOPÉRABLES

1° Tumeurs déjà adhérentes ou trop étendues pour permettre une opération sans certitude de récidive immédiate

Un certain nombre de ces tumeurs, déjà adhérentes, cancer du sein, cancer de l'utérus, se mobilisent suffisamment, après 5 ou 10 injections, pour devenir opérables.

L'opération est pratiquée, et on continue le traitement comme il est indiqué plus haut.

2° Cancer en cuirasse et métastases cutanées disséminées sans généralisation viscérale

Ces cas doivent être traités avec beaucoup de prudence, en commençant par de petites doses, qui seront injectées une fois seulement par semaine. Dans les cas favorables, les rougeurs cutanées pâlissent, prennent une teinte morte, puis jaunâtre et les plaques de sclérodermie s'assouplissent et se mobilisent petit à petit.

Ces cas doivent être suivis et traités pendant plusieurs années.

Nous avons en observation plusieurs de ces malades chez lesquels le résultat se maintient depuis trois ou quatre ans. L'état général est excellent et les lésions primitives sont devenues méconnaissables.

3° Cas inopérables par suite de l'extension du néoplasme

Le traitement, dans ces cas, doit être institué avec une grande prudence. Les injections se feront à petites doses, une fois par semaine, avec des interruptions en rapport avec les variations de la courbe de l'index opsonique.

Opérations palliatives

1° *Entéro-anastomose.* — S'il s'agit d'un cancer inopérable de l'estomac ou de l'intestin, il peut être indiqué de faire une opération palliative, une anastomose dérivatrice, par exemple.

2° *Ligatures artérielles atrophiantes.* — Pour le cancer étendu de la langue, il est utile de lier, à huit jours d'intervalle, les deux carotides externes et leurs branches principales, thyroïdienne supérieure, linguale, faciale, occipitale, afin d'éviter le reflux du sang par voie collatérale.

Dans les cas de cancer inopérable de l'utérus, il est utile de lier l'artère hypogastrique, l'utéro-ovarienne et aussi l'utérine, pour éviter le reflux sanguin par voie collatérale.

4°. — Cas de généralisation viscérale et de cachexie cancéreuse avancée

Les injections, dans ces cas, doivent se faire à doses faibles et espacées. On se basera comme toujours sur les variations de la courbe de l'index opsonique.

Mais les résultats favorables sont exceptionnels, et le traitement est habituellement sans action dans les cas de cachexie cancéreuse avancée ou de généralisation hépatique, pleuro-pulmonaire et glanglionnaire.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT

Les résultats obtenus jusqu'à ce jour par cette méthode sont très encourageants, malgré les incertitudes de la première période de tâtonnement.

J'ai cité au dernier Congrès français de chirurgie 64 observations favorables, dont les observations complètes seront publiées dans un volume en préparation. Ces 64 observations comprennent les cas les plus variés : 37 cancers du sein, 5 cancers de l'utérus, 4 cancers de la langue, 4 cancers de l'estomac, 3 cancers de la face et du maxillaire, 1 tumeur de la parotide, 1 cancer de l'amygdale, 1 cancer du corps thyroïde, 2 tumeurs du cordon et du testicule, 3 cancers de l'ovaire, 1 cancer de la verge, 1 cancer du coecum et 1 ostéosarcome du fémur.

Sur ces 64 cas de tumeurs variées, 19 cas ont été traités sans opération et 18 cas ont subi des opérations incomplètes, soit un total de 37 cas où le résultat obtenu est incontestable, puisqu'il ne peut pas être mis sur le compte de l'opération.

Parmi les cas traités sans opération, nous citerons comme particulièrement intéressante l'observation 63, où il s'agit d'un cancer de l'estomac autrefois traité par la gastro-entérostomie et ayant envahi une grande partie de la paroi abdominable. Ce malade était devenu très cachectique, et il s'était produit au-dessus de l'ombilic une fistule donnant issue au suc gastrique et aux aliments. Le malade vomissait et était dans un état de santé très précaire. Il a été traité à partir du 27 juin 1902. Actuellement, la fistule, qui s'est fermée sous la seule action du traitement, est demeurée close, il n'y a plus de vomissements et l'état général est très satisfaisant. La plaque cancéreuse de la paroi abdominale a considérablement diminué d'étendue et les indurations qui existaient au niveau de la cicatrice ont encore subi une régression notable depuis l'année dernière.

La malade de l'observation 144 avait du côté droit une récidive du volume d'une noisette et du côté gauche une tumeur du sein du volume du poing avec rétraction du mamelon ; depuis longtemps la récidive du côté droit a disparu et la tumeur du côté gauche s'est rétractée à ce point, qu'elle ne représente plus qu'une induration de 10 à 12 millimètres d'épaisseur et d'une petite étendue.

Cette malade est traitée depuis le 28 février 1904.

La malade de l'observation 147, qui est traitée depuis le 29 février 1904, présentait deux tumeurs des seins dont l'une avait subi de nombreuses cautérisations à l'acide phénique concentré. Actuellement ces deux tumeurs se sont considérablement rétractées, les ganglions ont à peu près disparu et l'état général est redevenu excellent.

Trois cas de cancer en cuirasse sont très remarquables et font l'objet des observations 80, 81 et 311. En effet, ces trois cas, dont le plus récent (le n° 311) est traité depuis le 18 février 1905, le n° 81 depuis le 7 janvier 1902 et le n° 80 depuis le 4 octobre 1901, ont démontré très nettement aux collègues qui ont pu examiner ces trois malades simultanément, le processus de régression que suit le cancer en cuirasse sous l'influence du traitement. Dans le cas n° 311, la malade présentait une récidive en cuirasse du côté droit et une tumeur du sein gauche, avec un grand nombre de noyaux cancéreux disséminés sur toute la surface du corps, notamment dans le cuir chevelu. Cette malade est atteinte en outre d'une affection de l'estomac qui l'expose à vomir fréquemment. Actuellement, il est facile de constater que la plupart des noyaux cutanés, notamment au niveau du thorax, se sont affaissés et ont pris, comme je l'ai déjà décrit, une teinte jaunâtre et feuille morte. L'ulcération cancéreuse centrale, qui avait l'étendue de deux pièces de 5 francs, a été grattée à la curette et recouverte de greffes de Thiersch ; les greffes ont pris et actuellement elles présentent un aspect tout à fait normal.

La malade de l'observation 81 portait un cancer en cuirasse du sein gauche, et fut atteinte à la suite d'une interruption de traitement d'un cancer du sein droit avec beaucoup de ganglions et de noyaux cutanés disséminés. Le sein droit fut enlevé le 1er mars 1904 et la malade repartit chez elle le 21 mars 1904, après une vaccination intensive.

Elle n'a pas été traitée depuis cette époque : il s'est produit une telle régression de la plaque de cancer en cuirasse, que les noyaux cutanés ont à peu près entièrement disparu et ont repris la teinte de la peau saine. Le 22 novembre 1905, l'affection pouvait être considérée comme étant en voie de régression. Ce cas est très remarquable parce qu'il prouve que l'effet de la vaccination anti-néoplasique peut durer très longtemps après l'interruption du traitement, dans les cas où l'immunisation a atteint un degré suffisant.

La malade de l'observation 80 est traitée depuis le 4 octobre 1901 ; c'est le premier cas de cancer en cuirasse soumis à mon traitement. Cette malade, après une amélioration sensible, cessa de venir à la clinique et se présenta le premier décembre 1904 avec une lésion beaucoup plus étendue et un noyau cancéreux cutané assez volumineux entre les deux omoplates. Le sein gauche devint le siège d'une énorme tumeur diffuse. Actuellement, le noyau cutané dorsal, qui a été partiellement détruit par une injection interstitielle, a complètement disparu et il ne reste plus aucune trace de l'énorme plaque en cuirasse. La peau, à part une pigmentation accidentelle, d'origine métallique, a repris sa souplesse et sa teinte normales; la tumeur du sein gauche, qui est redevenue souple, s'est réduite à une induration siégeant sous le mamelon, et il est impossible de se douter que la malade ait été dans un état aussi grave.

Parmi les 18 opérations incomplètes que j'ai mentionnées, je dois citer particulièrement trois cas de cancer de l'ovaire généralisés au péritoine, les observations n°s 75, 159 et 252, qui remontent, la première au 3 novembre 1903, la seconde au 14 mars 1904 et la troisième au 27 octobre 1904. L'examen microsco-

pique a démontré dans les trois cas qu'il s'agissait de lésions très malignes; dans l'observation 252, il a été laissé sur la vessie une plaque cancéreuse considérable, et sur tout l'intestin grêle une cinquantaine de noyaux saillants atteignant pour quelques-uns le volume d'une noisette. L'ascite ne s'est reproduit dans aucun de ces cas, l'état général et local sont satisfaisants.

Parmi les cas de cancer du sein, je citerai plusieurs opérations où j'ai dû laisser dans la profondeur de l'aisselle un noyau cancéreux assez considérable, infiltrant la gaine vasculo-nerveuse; l'état général de ces malades est demeuré excellent et il n'y aucune trace de généralisation.

La question du traitement du cancer a donc fait un grand pas depuis ma première communication à l'Académie de Médecine, le 24 décembre 1901, sur le Micrococcus néoformans.

Il est incontestable aujourd'hui qu'il est possible d'entraver dans un certain nombre de cas, par la vaccination anti-néoplasique, l'évolution des tumeurs malignes, et d'obtenir des résultats favorables chez des malades considérés comme incurables dans l'état actuel de la science.

L'action immunisante des vaccins préparés avec les cultures sélectionnées du Micrococcus néoformans est d'autant plus accentuée que la résistance vitale du sujet est plus considérable.

Il est donc vraisemblable qu'il serait possible dès aujourd'hui de réaliser, chez des sujets encore sains, une vaccination efficace et durable contre les néoplasies malignes.

E. Doyen.

SECTION 9. — THÈME 2.

Les anastomoses Gastro-intestinales et Intestino-intestinales.

M. Doyen. — Je pratique exclusivement l'anastomose latérale par le procédé des sutures.

Le procédé des sutures est très supérieur à l'emploi des boutons anastomotiques pour deux motifs principaux :

1° La gastro-entérostomie par le procédé des sutures peut être faite avec une asepsie rigoureuse, tandis que l'introduction des pièces gastrique et intestinale des boutons anastomotiques, quels qu'ils soient, nécessite des manœuvres au cours desquelles le contenu de l'estomac ou du jéjunum risque de contaminer le champ opératoire.

2° Le procédé des sutures donne seul une coaptation exacte et sûre des parois gastro-intestinales et cette proposition est tellement vraie, que les partisans des boutons anastomotiques considèrent comme indispensable d'assurer par des sutures la coaptation des séreuses gastrique et intestinale.

L'opération, par la méthode des sutures, ne dure que dix à quinze minutes de plus que l'application d'un bouton anastomotique.

Il y a donc un avantage indiscutable, puisque la sécurité est plus grande, à employer le procédé des sutures. Je fais trois plans séro-séreux postérieurs dont le dernier pénètre jusqu'à la muqueuse. Il s'agit alors de placer les pinces à mors élastiques que j'ai fait construire par M. Collin en 1894, et qui servent à fermer le calibre de l'estomac et de l'intestin. Deux pinces sont appliquées du côté de l'estomac, deux autres du côté de l'intestin. Ces pinces doivent être légèrement incurvées, de manière à pouvoir être appliquées sans gêner le champ opératoire.

L'estomac et l'intestin sont incisés parallèlement à 3 millimètres du troisième plan de suture, sur une longueur de 30 millimètres, et les lèvres antérieures de ces deux orifices sont réunies par un surjet séro-séreux profond. Ce surjet est effectué avec le même fil que le troisième plan postérieur, dont le chef terminal, après la confection de la suture annulaire, est noué au chef initial. Les quatre pinces élastiques sont enlevées et l'on effectue les deux derniers plans antérieurs, dont les chefs initial et terminal sont noués aux chefs terminal et initial des deux plans postérieurs correspondants.

Je préfère trois plans de suture à deux, le plan circulaire qui borde l'orifice étant obligatoirement infecté.

L'orifice fonctionne bien lorsqu'on a su l'établir en un point déclive et où il n'existe pas de tiraillements.

La technique générale de l'opération étant déterminée, quel est le lieu d'élection des anastomoses gastro-intestinales ?

1° Gastro-duodénostomie avec section du pylore.

Si la région pylorique de l'estomac et la première portion du duodénum sont très mobiles et qu'il s'agisse d'une contracture spasmodique ancienne du pylore ou d'une petite cicatrice pylorique, je pratique l'anastomose *Gastro-duodénale*, avec section transversale du pylore : confection de deux plans séro-séreux postérieurs, verticaux, sous-pyloriques, application des pinces élastiques. Section verticale de l'estomac et du duodénum et section transversale du pylore; plan muco-muqueux postérieur, qui se continuera en avant par un plan séro-séreux profond; ablation des pinces et confection de deux surjets séro-séreux superficiels.

Cette opération est la meilleure quand elle est praticable, car elle rétablit le fonctionnement normal de l'estomac.

2° Gastro-enterostomie postérieure trans-meso-colique.

Quand le pylore est très altéré ou bien adhérent, il faut pratiquer l'orifice gastrique près de la grande courbure, au voisinage de la ligne médiane. Si la face postérieure de l'estomac et le méso-colon transverse sont sains, le procédé de choix est l'anastomose trans-méso-colique. Le méso-colon est perforé au centre de la grande arcade vasculaire et les bords de la perforation sont fixés à la face postérieure de l'estomac sur une circonférence de six à huit centimètres de diamètre. L'anastomose gastro-jéjunale est pratiquée obliquement sur l'estomac et le jéjunum, tout près du ligament de Treitz, par la méthode des trois plans de suture.

3° Gastro-enterostomie antérieure.

La gastro-entérostomie antérieure n'est indiquée que dans les cas où la gastro-entérostomie postérieure est impraticable. Il faut alors commencer par enfermer le grand épiploon, comme je l'ai recommandé depuis 1892, dans l'arrière cavité de Winslow, par une perforation de l'épiploon gastro-colique, et fixer le colon transverse à la grande courbure de l'estomac. On fait alors la gastro-entérostomie antérieure en prenant soin de laisser en avant de l'orifice une anse jéjunale assez longue pour la fixer à la face antérieure de l'estomac, à peu près verticalement, au-dessus du nouveau pylore. Cet artifice est indispensable pour éviter le reflux du contenu de l'estomac vers le duodénum.

On voit que je rejette absolument l'implantation termino-latérale, qui est

plus longue à exécuter que l'anastomose latérale et expose davantage à l'infection du champ opératoire, puisque le calibre de l'intestin demeure ouvert beaucoup plus longtemps et dans des conditions beaucoup plus défavorables dans la première que dans la seconde.

4° Pylorectomie avec Gastro-enterostomie.

Il résulte de ce qui précède que je pratique exclusivement, lorsqu'il y a lieu de réséquer le pylore, la fermeture en cul-de-sac du duodénum et de l'estomac par mon procédé de ligature en masse après écrasement et de double suture en cordon de bourse.

Il faut prendre soin de faire cette suture, du côté de l'estomac, avec un fil de soie assez fort et pénétrant profondément dans la musculeuse.

On pratique ensuite une gastro-jéjunostomie latérale.

L'opération complète peut être terminée en cinquante à soixante minutes.

SECTION 12. — THÈME 5

Les injections prothétiques de paraffine

M. Doyen. — Observation d'un cas d'injection prothétique de paraffine ayant déterminé à la racine du nez l'évolution d'une tumeur récidivante.

Cette observation mérite d'être citée *in extenso* :

Mlle X..., vingt et un ans, a souffert, dans sa première enfance, d'une suppuration nasale accompagnée de fonte des os propres du nez. Cette affection a laissé une dépression en forme de selle.

Le Dr Dieulafoy, qui a vu la jeune fille en août 1904, a pensé à un cas de syphilis accidentelle, le reste de la famille en étant absolument indemne. Il a conseillé le traitement mercuriel, sans qu'aucun bénéfice appréciable en ait été tiré, même au point de vue de la santé générale et de l'anémie, alors très accentuée.

A la fin de septembre 1904, la malade reçoit, à Londres, et dans un but prothétique, dix injections successives de paraffine, en l'espace de quinze jours. Peu de temps après apparurent une légère rougeur sur le dos du nez et une induration de la paupière droite.

Départ pour l'Amérique en janvier 1905. Pendant le voyage, les tissus irrités par les injections prothétiques se tuméfient et constituent une véritable tumeur atteignant la partie moyenne du front Les téguments, d'un rouge vif, sont adhérents aux tissus indurés sous-jacents.

On constate à ce moment un premier prolongement de la tumeur occupant toute la longueur de la paupière droite, et un second, plus court, appuyé sur le bord inférieur de l'orbite du même côté.

Le 27 novembre 1905, le Dr Brockaert, de Gand, qui avait déjà extirpé de semblables tumeurs, dites paraffinomes, avec succès, procède à l'ablation aussi complète que possible du néoplasme.

Une récidive immédiate nécessite un mois après une seconde intervention, qui a lieu le 29 décembre à Bruxelles.

Nouvelle récidive. La paupière gauche, absolument indemne avant cette seconde opération, est prise à son tour.

Le Dr de Gouvéa me soumet le cas le 20 janvier.

La paupière droite ne peut plus se relever, la paupière gauche est rouge, enflammée et indurée sur toute sa longueur. La partie moyenne du nez est

presque totalement envahie par une tumeur bosselée qui est recouverte par des téguments enflammés et d'un rouge vif.

Deux prolongements inférieurs suivent le sillon nasogénien.

Je propose une opération partielle, portant sur la paupière droite, déja opérée, et sur la paupière gauche, récemment envahie, afin de pratiquer l'examen histologique et bactériologique du néoplasme.

La tumeur s'étend de la racine au tiers inférieur du nez, couvrant et au-delà ses deux faces sur toute leur hauteur, emplissant les deux paupières, dont la droite se soulève à peine, et émettant deux prolongements le long du bord inférieur des orbites. La peau est tendue et lisse, d'un rouge violacé et présente quelques fines arborisations vasculaires.

L'opération est faite le 25 janvier et le traitement antinéoplasique est commencé le même jour. Les tissus extirpés sont d'une couleur blanc-jaunâtre toute spéciale.

L'examen microscopique des fragments extirpés démontre qu'il s'agit d'une tumeur d'origine inflammatoire. Les tissus nouveaux se sont formés autour de gouttelettes du corps étranger injecté ; ce tissu, d'origine conjonctive, est parsemé de cellules géantes.

La culture de quatre fragments de ce néoplasme a donné le micrococcus néoformans.

Il s'agissait ainsi d'une tumeur expérimentale accidentelle et récidivante, provoquée par une série d'injections prothétiques.

Le traitement antinéoplasique a fait disparaître la plus grande partie des rougeurs de la zone d'extension et a été suivi d'une régression manifeste du processus pathologique, jusqu'alors envahissant

La masse principale, au niveau de la racine du nez, laisse maintenant voir sa teinte jaunâtre par transparence.

Les masses pathologiques sont extirpées le 8 mars.

Continuation du traitement antinéoplasique.

Cette observation est très intéressante parce qu'elle démontre la possibilité du développement, à la suite des injections prothétiques de paraffine, d'une véritable tumeur expérimentale, à marche envahissante et ayant deux fois récidivé après des interventions qui étaient considérées comme complètes.

Réparation esteoplastique du nez le 3 avril.

SECTION 13. — THÈME 5

Traitement des myomes utérins

M. Doyen. — Je n'ai en vue dans cette communication que le traitement chirurgical des myomes utérins.

En effet, ou bien les myomes utérins ne s'accroissent pas sensiblement et demeurent inoffensifs : il convient alors de les abandonner à leur évolution spontanée, ou bien ces tumeurs déterminent des accidents inquiétants et elles sont justiciables de l'opération.

En un mot, l'opération doit être proposée toutes les fois que la tumeur détermine l'apparition de symptômes alarmants et particulièrement chez les femmes encore jeunes, où son accroissement est plus rapide.

L'intervention décidée, quel sera le manuel opératoire ?

Deux voies sont à la disposition du chirurgien : la *voie vaginale* et la *voie sus-pubienne*. Nous déterminerons les indications de chacune d'elles.

La *voie vaginale* doit être réservée aux cas où elle est plus directe et plus sûre que la laparatomie.

L'hystérectomie vaginale, faite par mon procédé, avec ses derniers perfectionnements, dure entre mes mains, lorsqu'elle est facile, de cinq à quinz minutes; entre les mains d'un opérateur moins exercé, de vingt-cinq à trente minutes. Les résultats sont excellents.

Mais il n'en est pas de même pour les fibromes qui dépassent le pubis; le succès de l'hystérectomie vaginale dépend en pareil cas de l'expérience du chirurgien. La largeur ou l'étroitesse du vagin, le peu de mobilité de l'utérus, la forme de la tumeur et particulièrement la présence des fibromes sous-péritonéaux susceptibles d'être retenus au détroit supérieur pendant les manœuvres d'extraction de l'utérus, le degré d'adiposité des parois abdominales doivent entrer en ligne de compte.

En principe, tout utérus fibromateux ne dépassant le pubis que de deux ou trois travers de doigts peut être enlevé par le vagin.

L'enclavement de la tumeur dans la cavité pelvienne n'est pas une contre-indication, lorsqu'il n'existe pas de petites tumeurs latérales haut situées et susceptibles de s'opposer à la descente de la masse principale.

Les adhérences anciennes consécutives à des poussées de pelvipéritonite, la présence de tumeurs annexielles volumineuses, hémo ou pyosalpinx, sont parmi les indications de la *laparotomie*. Toutes les fois que le diagnostic est incertain, lorsque la tumeur paraît adhérente et que l'opération vaginale ne peut pas être faite à coup sûr, il est préférable de pratiquer la laparotomie.

Dans les cas où la tumeur dépasse le pubis, je fais préparer les instruments nécessaires pour les deux opérations. Je juge sous le chloroforme si la tumeur peut ou ne peut pas être facilement enlevée par le vagin.

Dès que la malade est anesthésiée, la mobilité de l'utérus fibromateux, la manière dont le rendent accessible les tractions sur le col, la souplesse du canal vaginal sont facilement appréciables.

Existe-t-il quelque doute? je pratique la laparotomie.

Le chirurgien, comme je l'ai exposé en 1895 à la vingt-quatrième réunion annuelle de la Société Allemande de Chirurgie, doit, dans les cas difficiles, n'envisager que l'intérêt de la malade.

Il choisira donc la voie qui lui paraîtra comporter entre ses mains le plus de chances de succès.

Une indication spéciale peut toutefois résulter d'une condition tout à fait étrangère à l'affection elle-même : l'obésité de la malade. Il est démontré que, dans le cas d'un fibrome de moyen volume, atteignant par exemple le voisinage de l'ombilic, chez une personne dont les parois abdominales sont surchargées de graisse, l'hystérectomie vaginale est beaucoup moins laborieuse et par là même moins grave, que l'hystérectomie abdominale.

Cette dernière opération s'est, d'autre part, tellement améliorée dans ces dernières années, que j'opère aujourd'hui, très souvent, par cette voie, des tumeurs sous-ombilicales que j'extirpais autrefois par le vagin.

Je n'hésitais pas, il y a cinq ou six ans, à entreprendre des hystérectomies vaginales qui pouvaient durer de quarante à cinquante minutes. Les opérations analogues de Péan duraient deux, trois et même quatre heures.

Actuellement, je n'entreprends plus l'hystérectomie vaginale, à moins d'indications exceptionnelles, quand elle me semble devoir durer au plus de quinze à vingt minutes.

L'utérus fibromateux le plus volumineux que j'aie extirpé par le vagin dans ces dernières années était un utérus farci de fibromes de moyen volume. Il a

fallu extirper trente de ces tumeurs avant d'atteindre et de renverser en avant le fond de l'utérus, dont la masse était encore énorme. L'opération a duré vingt-huit minutes.

L'hystérectomie abdominale, par mon procédé, dure, dans les cas faciles, jusqu'au pansement, vingt minutes environ et, dans les cas difficiles, trente, quarante et, très rarement, cinquante minutes, lorsque, par exemple, il est nécessaire de réparer de vastes déchirures péritonéales ou mésentériques ou bien de suturer une anse intestinale perforée ou adhérente.

Je renvoie pour la description des procédés opératoires à mes publications antérieures, où la technique a été décrite dans tous ses détails.

COMMUNICATIONS PARTICULIÈRES

SECTION 3.

Action thérapeutique des substances albuminoïdes extraites de certains ferments figurés

M. Doyen. — Le pouvoir thérapeutique des levures de bière et de vin dans un certain nombre d'affections microbiennes, notamment dans les cas d'infection par le staphylocoque doré, m'a conduit à rechercher le mode d'action de ces ferments.

J'ai pu me convaincre, après un certain nombre d'expériences cliniques, que les levures n'agissaient aucunement à titre de ferment et que le produit actif était une substance albuminoïde soluble, dénuée de toute action sur les solutions sucrées.

Cette substance albuminoïde, extraite des cellules de levure, se présente à l'état sec, sous l'aspect de lamelles d'un jaune plus ou moins foncé, très hygrométriques et facilement altérables au-dessus de la température de 45°. (*Communication à l'Académie de Médecine, 13 février 1900.*)

L'inconstance des effets thérapeutiques de la levure de bière, fraîche ou desséchée, tient à cette particularité que l'extraction des substances actives contenues dans les cellules de levure doit se faire dans l'estomac et dans l'intestin et que le pouvoir extractif des sucs digestifs n'est pas identique d'un sujet à l'autre.

Il y avait donc un intérêt majeur à isoler la substance active, de manière à l'administrer sous une forme rapidement assimilable.

Toutes les levures, d'autre part, sont loin d'être douées d'un pouvoir thérapeutique égal, et il est nécessaire, pour obtenir des produits toujours identiques et très actifs, de traiter exclusivement des races de levures sélectionnées.

Ce sont des substances albuminoïdes qui sont l'élément actif de la Staphylase et du Sérum végétal antistaphylococcique, dont les indications se multiplient de jour en jour.

La découverte dans les cellules de levures d'une antitoxine de l'infection staphylococcique, injectable par la voie hypodermique et susceptible d'agir aussi efficacement contre cette infection que le sérum de Roux contre la diphtérie, a donc marqué dans la thérapeutique par les infiniments petits une étape dont l'importance a été méconnue jusqu'ici.

En effet, la découverte des sérums thérapeutiques provenant d'animaux vaccinés et immunisés soit contre un microbe, soit contre une toxine ou contre un poison, comme le venin des serpents, a orienté dans cette voie la plupart des expérimentateurs.

Les résultats ont été loin de correspondre aux espérances de la première

heure et il n'existe actuellement comme sérums antitoxiques de provenance animale que le sérum antidiphtérique, le sérum antitétanique et le sérum antivenimeux dont les effets soient indiscutables.

Il était donc du plus haut intérêt de démontrer qu'une *solution alluminoïde* extraite de certaines espèces de levures, administrée par la voie hypodermique, pouvait déterminer, dans les cas d'infection par le staphylocoque doré, des effets thérapeutiques absolument identiques à ceux que produit le sérum de Roux dans la diphtérie.

SECTION 4.

Le Protéol. — Combinaison de la caséine et de l'aldéhyde formique Son action bactéricide

M. Doyen. — L'épreuve du pouvoir bactéricide du Protéol est à la portée de tous : prenez trois tubes à essai de 15 centimètres de hauteur environ, versez dans chacun d'eux, jusqu'au tiers de leur hauteur, du bouillon de culture neutre ou légèrement alcalin, et ajoutez à volume égal, soit un centimètre cube environ, du Protéol dans le premier, de l'iodoforme dans le deuxième, du salol dans le troisième ; agitez et laissez déposer. Vous ensemencerez ensuite chacun des trois tubes avec une même quantité de culture mixte contenant les bactéries les plus virulentes et les plus résistantes : les tubes 2 et 3, qui contiennent l'iodoforme et le salol, donneront une culture abondante au bout de douze à vingt-quatre heures ; seul, le tube n° 1, qui contient le Protéol, restera stérile.

Dosage de la formaldéhyde régénérable du protéol — Le *Protéol* renferme à l'état de combinaison chimique une quantité de *formaldéhyde régénérable* de 2,6 %, tandis que les combinaisons antérieurement connues de caséine et d'aldéhyde formique n'en contenaient qu'une moyenne de *0,81 %*.

Il en est de même de la teneur en azote ; le *Protéol* contient *14,4 %* d'azote dosable par la méthode de Kjédahl, tandis que les autres caséines formiques analysées n'en contiennent que *5,8 %*.

Ces particularités tiennent au procédé de préparation du *Protéol*, où la combinaison de la caséine et de l'aldéhyde formique se fait à froid et selon leurs affinités chimiques, tandis que, dans les produits obtenus par les méthodes de Schering et de Classen, ont fait agir la formaldéhyde sur la caséine dans un autoclave, à la température de 100°, pendant 4 à 5 heures pour le premier, et, pour le second, à 130° pendant 24 heures.

Or, à ces températures élevées, la formaldéhyde se polymérise presque entièrement en présence des sels minéraux contenus dans la caséine et devient inactive ; d'autre part, la caséine est elle-même décomposée.

Le *Protéol* se distingue très nettement des caséines formiques antérieurement préparées par les particularités suivantes :

1° — Le *Protéol* est le résultat de l'action directe de la formaldéhyde sur la caséine naturelle, et la soude n'a aucune action de décomposition sur cette caséine déjà formolée.

2° — Le *Protéol* contient une proportion de formaldéhyde régénérable de 2,6 %, c'est-à-dire plus de trois fois supérieure à la proportion contenue dans les autres caséines formiques (0,81 %).

3° — Les propriétés physiques et bactéricides du Protéol classent ce produit au premier rang de toutes les poudres antiseptiques insolubles déjà connues.